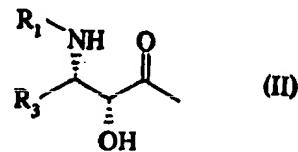
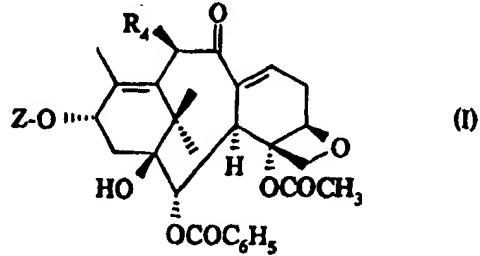




DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 305/14, A61K 31/335		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/23472 (43) Date de publication internationale: 3 juillet 1997 (03.07.97)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/02030			(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Date de dépôt international: 19 décembre 1996 (19.12.96)			
(30) Données relatives à la priorité: 95/15380 22 décembre 1995 (22.12.95) FR			
<p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): BOUCHARD, Hervé [FR/FR]; 7, allée de la Prévôté, F-94320 Thiais (FR). COMMERCON, Alain [FR/FR]; 1 bis, rue Charles-Floquet, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR).</p> <p>(74) Mandataire: LE PENNEC, Magali; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).</p>			Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
<p>(54) Titre: NOVEL TAXOIDS, PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME</p> <p>(54) Titre: NOUVEAUX TAXOIDES, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Novel taxoids of general formula (I), the preparation thereof and pharmaceutical compositions containing same, are disclosed. In general formula (I), Z is a hydrogen atom or a radical of general formula (II), wherein R₁ is an optionally substituted benzoyl, furoyl or thienoyl radical or a radical R₂-O-CO- where R₂ is an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, optionally substituted phenyl or heterocyclic radical; R₃ is an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, phenyl, naphthyl or aromatic heterocyclic radical; and R₄ is a hydrogen atom or a hydroxy radical or an alkoxy, alkenyloxy, optionally substituted alkynyoxy, alkanoyloxy, alkenoyloxy, alkynoyloxy, cycloalkanoyloxy, aroyloxy, alkoxycarbonyloxy, alkylthioacetyl, alkylthioacetyl, alkylcarbamoyloxy radical, or a cycloalkyloxy, cycloalkenyl, carbamoyloxy, alkylcarbamoyloxy or dialkylcarbamoyloxy radical. The novel products of general formula (I), wherein Z is a radical of general formula (II), have remarkable antitumoral and antileukemic properties.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Nouveaux taxoïdes de formule générale (I), leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Dans la formule générale (I), Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II), dans laquelle R₁ représente un radical benzoyle éventuellement substitué, furoyle ou thienoyle ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle éventuellement substitué ou hétérocycle; R₃ représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, phényle, naphthyle ou hétérocyclique aromatique; R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy ou un radical alcoxy, alcényoxy, alcynyoxy éventuellement substitué, alcanoyloxy, alcénoyloxy, alcynoyloxy, cycloalcanoyloxy, aroyloxy, alcoxyacetyl, alcoylthioacetyl, alcoylthioacetyl, alcoylcarbamoyloxy, ou un radical cycloalcoyle, cycloalcényle, carbamoyloxy, alcoylcarbamoyloxy, dialcoylcarbamoyloxy. Les nouveaux produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.</p>			



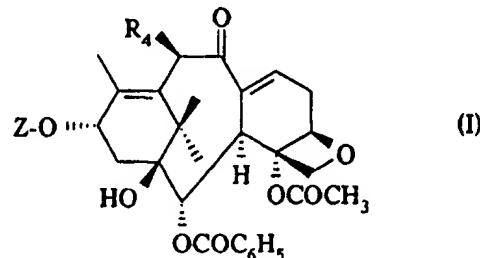
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LJ	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LR	Liberia	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lithuanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

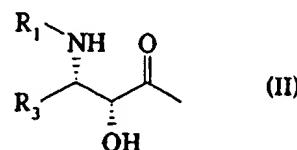
**NOUVEAUX TAXOÏDES, LEUR PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

La présente invention concerne de nouveaux taxoïdes de formule générale :



5 dans laquelle

Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



dans laquelle :

10 R₁ représente un radical benzoyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle, thénoyle ou furoyle ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente :

15 - un radical alcoyle contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont

20 chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4

atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone), cyano, carboxy ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

5 - un radical phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical hétérocyclique aromatique à 5 chainons choisi de préférence parmi les radicaux furyle et thiényle,

10 - ou un radical hétérocyclique saturé contenant 4 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

15 R_3 représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, arcoylamino, alcoxycarbonyl-amino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, ou un hétérocycle aromatique ayant 5 chainons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, aryles, amino, alcoylamino, dialcoylamino, alcoxycarbonyl-amino, acyle, arylcarbonyle, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle ou alcoxycarbonyle, étant entendu que, dans les substituants des radicaux phényle, α - ou β -naphtyle et hétérocycliques aromatiques, les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone et que les radicaux alcényles et alcynyles

contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphthyles,

R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy ou un radical alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcényloxy 5 contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcynyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, cycloalcoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, alcanoxyloxy dont la partie alcanoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcénøyloxy dont la partie alcénøylole contient 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite 10 ou ramifiée, alcynoyloxy dont la partie alcynoyle contient 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, cycloalcanoxyloxy contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcoxyacétyle dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcoylthioacétyle dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcoyloxycarbonyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 6 15 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical carboxy, alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cyano, carbamoyle, N-alcoylcarbamoyle ou N,N-dialcoylcarbamoyle dont chaque 20 partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou forme avec l'atome d'azote auquel elle est liée un radical hétérocyclique saturé contenant 5 ou 6 chainons et éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle ou un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle 25 contient 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R₄ représente un radical carbamoyloxy, alcoylcarbamoyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylcarbamoyloxy dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou un radical benzyloxy ou hétérocyclcarbonyloxy dans lequel la partie hétérocyclique représente un hétérocycle aromatique 5 ou 6 chainons contenant un ou plusieurs 30 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote.

De préférence les radicaux aryles pouvant être représentés par R₃ sont des radicaux phényles ou α- ou β-naphhtyles éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iodé) et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluoro-méthyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α- ou β-naphhtyles.

De préférence les radicaux hétérocycliques pouvant être représentés par R₃ sont des radicaux hétérocycliques aromatiques ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs atomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iodé) et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryles contenant 6 à 10 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryloxy contenant 6 à 10 atomes de carbone, amino, alcoylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, acylamino dont la partie acyle contient 1 à 4 atomes de carbone, alcoxycarbonylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, acyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, arylcarbonyle dont la partie aryle contient 6 à 10 atomes de carbone, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, 25 dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoxy contient 1 à 4 atomes de carbone.

De préférence le radical R₄ représente un radical hydroxy ou un radical alcoxy droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone ou un radical alcanoxyloxy contenant 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical méthoxy, éthoxy, méthylthio, éthylthio, un radicel carboxy, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, cyano, carbamoyle, N-méthyl-carbamoyle, N-éthylcarbamoyle, N,N-diméthyl-

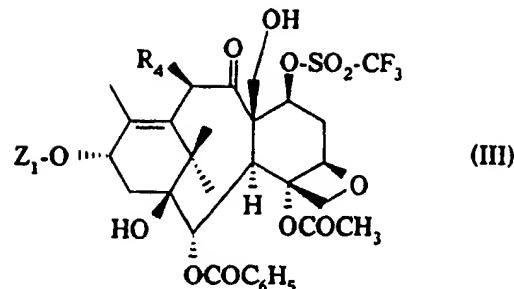
carbamoyle, N,N-diéthylcarbamoyle, N-pyrrolidinocarbonyle ou N-pipéridinocarbonyle.

Plus particulièrement, la présente invention concerne les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R₁ représente un radical benzoyle ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente un radical tert-butyle et R₃ représente un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore) et les radicaux alcoyles (méthyle), alcoxy (méthoxy), dialcoylamino (diméthylamino), acylamino (acétylamino), alcoxycarbonylamino (tert-butoxycarbonylamino) ou trifluorométhyle ou un radical furyle-2 ou -3, thiényle-2 ou -3 ou thiazolyle-2, -4 ou -5 et R₄ représente un radical hydroxy ou un radical alcoyoxy droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone ou un radical alcanoyloxy contenant 1 à 6 atomes de carbone.

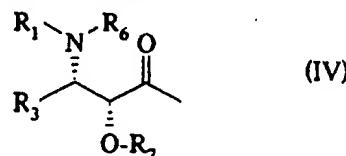
Plus particulièrement encore, la présente invention concerne les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R₁ représente un radical benzoyle ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente un radical tert-butyle et R₃ représente un radical isobutyle, isobutényle, butényle, cyclohexyle, phényle, furyle-2, furyle-3, thiényle-2, thiényle-3, thiazolyle-2, thiazolyle-4 ou thiazolyle-5, R₄ représente un radical hydroxy, méthoxy ou acétoxy.

Les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.

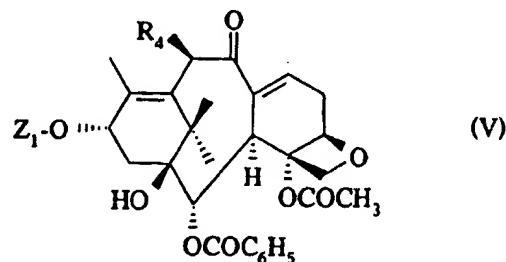
Selon l'invention, les produit de formule générale (I) peuvent être obtenus par chauffage en présence d'un agent d'activation tel qu'un halogénure de métal alcalin (chlorure de sodium), ou un azoture de métal alcalin (azoture de sodium) ou un sel d'ammonium ou de silice d'un produit de formule générale :



dans laquelle R_4 est défini comme précédemment et Z_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



5 dans laquelle, ou bien, R_6 représente un atome d'hydrogène et R_7 représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy, ou bien, R_6 et R_7 forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chainons, pour obtenir un produit de formule générale :



10 dans laquelle Z_1 et R_4 sont définis comme précédemment, suivi éventuellement du remplacement des groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène.

Généralement, la réaction d'élimination est effectuée en opérant dans un solvant organique choisi parmi les éthers (tétrahydrofurane, diisopropyléther, méthyl t.butyléther), les nitriles (acétonitrile), les hydrocarbures aliphatiques halogénés (dichloroéthane) ou les esters aliphatiques (acétate d'éthyle) pris seuls ou en mélange à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

De préférence, R₆ représente un atome d'hydrogène et R₇ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy ou bien R₆ et R₇ forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons.

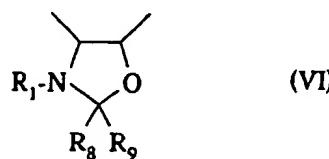
Lorsque R₆ représente un atome d'hydrogène, R₇ représente de préférence un radical méthoxyméthyle, éthoxy-1 éthyle, benzyloxyméthyle, triméthylsilyle, triéthylsilyle, β -triméthylsilyléthoxyméthyle, benzyloxycarbonyle ou tétrahydro-pyrannyle.

Lorsque R₆ et R₇ forment ensemble un hétérocycle, celui-ci est de préférence un cycle oxazolidine éventuellement mono-substitué ou gem-disubstitué en position -2.

Le remplacement des groupements protecteurs R₇ et/ou R₆ et R₇ par des atomes d'hydrogène peut être effectué, selon leur nature de la manière suivante :

- 1) lorsque R₆ représente un atome d'hydrogène et R₇ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, le remplacement des groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène s'effectue au moyen d'un acide minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique, acide fluorhydrique) ou organique (acide acétique, acide méthanesulfonique, acide trifluorométhanesulfonique, acide p.toluènesulfonique) utilisé seul ou en mélange en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés, les hydrocarbures aromatiques ou les nitriles à une température comprise entre -10 et 60°C, ou au moyen d'une source d'ions fluorures tel qu'un complexe acide fluorhydrique-triéthylamine ou par hydrogénéation catalytique,
- 2) lorsque R₆ et R₇ forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons et plus particulièrement un cycle oxazolidine de formule générale :

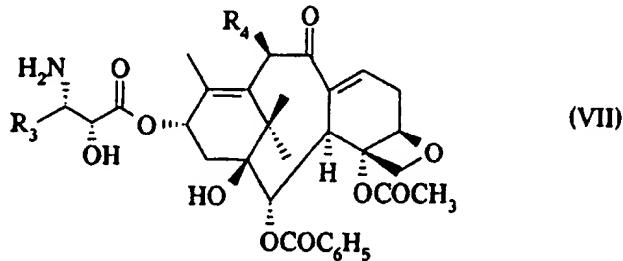
25



dans laquelle R₁ est défini comme précédemment, R₈ et R₉, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de

carbone, ou un radical aralcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et la partie aryle représente, de préférence, un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aryle représentant, de préférence un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R₈ représente un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle et R₉ représente un atome d'hydrogène, ou bien R₈ et R₉ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant 4 à 7 chainons, le remplacement du groupement protecteur formé par R₆ et R₇ par des atomes d'hydrogène peut être effectué, selon les significations de R₁, R₈ et R₉, de la manière suivante :

a) lorsque R₁ représente un radical tert-butoxycarbonyle, R₈ et R₉, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle ou un radical aralcoyle (benzyle) ou aryle (phényle), ou bien R₈ représente un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle, et R₉ représente un atome d'hydrogène, ou bien R₈ et R₉ forment ensemble un cycle ayant de 4 à 7 chainons, le traitement de l'ester de formule générale (V) par un acide minéral ou organique éventuellement dans un solvant organique tel qu'un alcool conduit au produit de formule générale :



dans laquelle R₃ et R₄ sont définis comme précédemment, qui est acylé au moyen de chlorure de benzoyle dans lequel le noyau phényle est éventuellement substitué, de chlorure de thénoyle, de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale :

25

R₂-O-CO-X (VIII)

dans laquelle R_2 est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène (fluor, chlore) ou un reste $-O-R_2$ ou $-O-CO-O-R_2$, pour obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II).

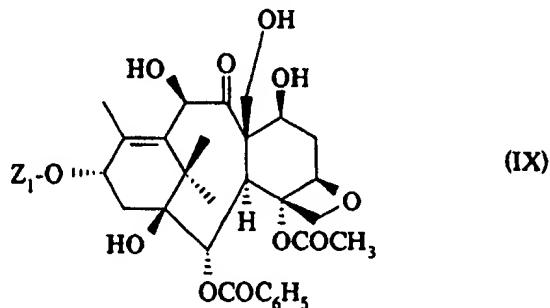
De préférence, le produit de formule générale (V) est traité par l'acide 5 formique à une température voisine de 20°C pour fournir le produit de formule générale (VII).

De préférence, l'acylation du produit de formule générale (VII) au moyen d'un chlorure de benzoyle dans lequel le radical phényle est éventuellement substitué, de chlorure de thénoyle ou de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale 10 (VIII) est effectuée dans un solvant organique inerte choisi parmi les esters tels que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle et les hydrocarbures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane en présence d'une base minérale telle que le bicarbonate de sodium ou organique telle que la triéthylamine. La réaction est effectuée à une température comprise entre 0 et 15 50°C, de préférence voisine de 20°C.

b) lorsque R_1 représente un radical benzoyle éventuellement substitué, thénoyle ou furoyle ou un radical R_2O-CO- dans lequel R_2 est défini comme précédemment, R_8 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux 20 alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone et R_9 représente un atome d'hydrogène, le remplacement du groupement protecteur formé par R_6 et R_7 par des atomes d'hydrogène s'effectue en présence d'un acide minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique) ou organique (acide acétique, acide méthanesulfonique, acide trifluorométhanesulfonique, acide p.toluènesulfonique) utilisé seul ou en mélange en quantité 25 stoechiométrique ou catalytique, en operant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre -10 et 60°C, de préférence entre 15 et 30°C.

Le produit de formule générale (III) dans laquelle R_4 représente un radical 30 hydroxy peut être obtenu par action d'un d'un dérivé de l'acide trifluorométhanesulfonique tel que l'anhydride ou le N-phényl trifluorométhane-sulfonimide

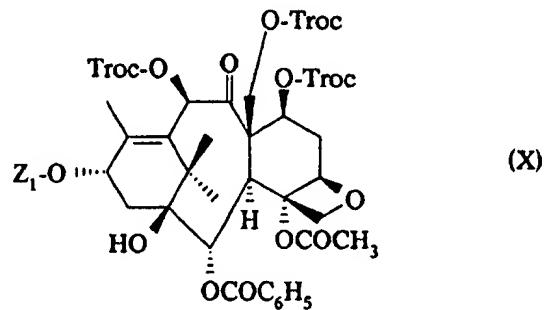
dans un solvant organique inerte tel qu'un hydrocarbure aliphatique éventuellement halogéné comme le dichlorométhane en opérant en présence d'une base organique telle que la pyridine ou une amine aliphatique tertiaire comme la triéthylamine à une température comprise entre -50 et 20°C sur un produit de formule générale :



5

dans laquelle Z_1 est défini comme précédemment.

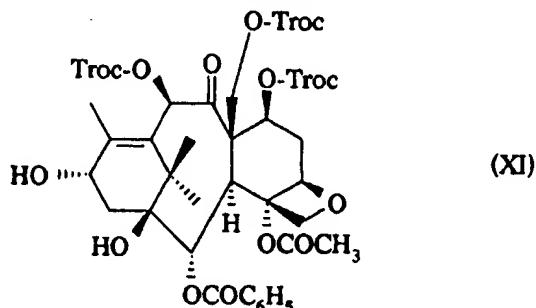
Le produit de formule générale (IX) peut être obtenu à partir d'un produit de formule générale :



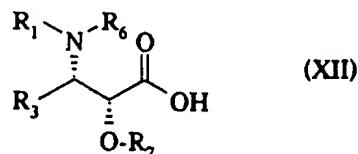
- 10 dans laquelle Z_1 est défini comme précédemment et Troc représente le radical trichlor-2,2,2-éthoxycarbonyle par action du zinc éventuellement associé à du cuivre en présence d'acide acétique à une température comprise entre 20 et 60°C ou au moyen d'un acide minéral ou organique tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone ou dans un ester aliphatique tel que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle en présence de zinc éventuellement associé à du cuivre.
- 15

Le produit de formule générale (X) dans laquelle Z_1 représente un radical de formule générale (IV) dans laquelle R_1 et R_3 sont définis comme précédemment, ou bien, R_6 représente un atome d'hydrogène et R_7 représente un groupement protecteur

de la fonction hydroxy, ou bien, R₆ et R₇ forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chainons, peut être obtenu par estérisation du produit de formule :



5 dans laquelle Troc est défini comme précédemment, au moyen d'un acide ou d'un dérivé de cet acide de formule générale :



dans laquelle R₁ et R₃ sont définis comme précédemment et R₆ et R₇ sont définis comme ci-dessus.

10 L'estérisation au moyen d'un acide de formule générale (XII) peut être effectuée en présence d'un agent de condensation (carbodiimide, carbonate réactif) et d'un agent d'activation (aminopyridines) dans un solvant organique (éther, ester, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre -10 et 90°C.

15 L'estérisation peut aussi être réalisée en utilisant l'acide de formule générale (XII) sous forme d'anhydride symétrique en opérant en présence d'un agent d'activation (aminopyridines) dans un solvant organique (éthers, esters, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre 0 et 90°C.

20 L'estérisation peut aussi être réalisée en utilisant l'acide de formule générale (XII) sous forme d'halogénure ou sous forme d'anhydride mixte avec un acide aliphatique ou aromatique, éventuellement préparé *in situ*, en présence d'une base (amine aliphatique tertiaire) en opérant dans un solvant organique (éthers,

esters, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre 0 et 80°C.

Le produit de formule (XI) peut être obtenu dans les conditions décrites dans la demande internationale PCT WO 94/01425.

5 Le produit de formule générale (III) dans laquelle R₄ représente un radical alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcynyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, cycloalcoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, alcanoyloxy 10 dont la partie alcanoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcénoyle dont la partie alcénoyle contient 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcynoyle dont la partie alcynoyle contient 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, cycloalcanoyloxy contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcoxyacétyle dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite 15 ou ramifiée, alcoylthioacétyle dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcoyloxycarbonyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical 20 carboxy, alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cyano, carbamoyle, N-alcoylcarbamoyle ou N,N-dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou forme avec l'atome d'azote auquel elle est liée un radical hétérocyclique saturé contenant 5 ou 6 chainons et éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre 25 ou d'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle ou un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R₄ représente un radical cabamoyloxy, alcoylcarbamoyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou dialcoylcarbamoyloxy dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou 30 un radical benzyloxy ou hétérocyclcarbonyloxy dans lequel la partie hétérocyclique représente un hétérocycle aromatique 5 ou 6 chainons contenant un ou plusieurs

hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, et Z_1 est défini comme précédemment, peut être obtenu à partir d'un produit de formule générale (III) dans laquelle Z_1 est défini comme précédemment et R_4 représente un radical hydroxy, par action d'un produit de formule générale :

5 $R'_4 \cdot Y$ (XIII)

dans laquelle R'_4 est tel que $R'_4 \cdot O^-$ est identique à R_4 défini comme précédemment et Y représente un groupe partant tel qu'un atome d'halogène ou un radical alcoylsulfonyle ou arylsulfonyle ou, lorsque R'_4 représente le reste d'un acide carboxylique, tel qu'un radical alcanoyloxy, un radical $-O \cdot R'_4$.

10 Généralement, l'action d'un produit de formule générale (XIII) sur le produit de formule générale (III) défini ci-dessus est effectuée, après métallation éventuelle de la fonction hydroxy en 10 au moyen d'un hydrure de métal alcalin tel que l'hydrure de sodium, d'un amidure de métal alcalin tel que le diisopropylamidure de lithium ou d'un alcoylure de métal alcalin tel que le butyllithium, en opérant dans un solvant 15 organique tel que le diméthylformamide ou le tétrahydrofurane à une température comprise entre -30 et 50°C, suivi éventuellement du remplacement du groupement protecteur de la fonction hydroxy dans les conditions décrites précédemment.

Le produit de formule générale (III) dans laquelle R_4 représente un atome d'hydrogène peut être obtenu à partir d'un produit de formule générale (III) dans 20 laquelle R_4 représente un radical hydroxy dans les conditions décrites par exemple dans les demandes internationales PCT WO 93/06093 ou WO 94/11547 ou par transformation du radical hydroxy représenté par R_4 en dithiocarbonate suivie de la réduction du produit obtenu au moyen d'un hydrure de trialcoylétain, ou encore par réduction en présence d'iodure de sammarium.

25 Les nouveaux produits de formule générale (I) obtenus par la mise en oeuvre des procédés selon l'invention peuvent être purifiés selon les méthodes connues telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés biologiques remarquables.

In vitro, la mesure de l'activité biologique est effectuée sur la tubuline extraite de cerveau de porc par la méthode de M.L. Shelanski et coll., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70, 765-768 (1973). L'étude de la dépolymérisation des microtubules en tubuline est effectuée selon la méthode de G. Chauvière et coll., C.R. Acad. Sci., 293, série II, 501-503 (1981). Dans cette étude les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) se sont montrés au moins aussi actifs que le taxol et le Taxotère.

In vivo, les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) se sont montrés actifs chez la souris greffée par le mélanome B16 à des doses comprises entre 1 et 10 mg/kg par voie intrapéritonéale, ainsi que sur d'autres tumeurs liquides ou solides.

Les nouveaux produits ont des propriétés anti-tumorales et plus particulièrement une activité sur les tumeurs qui sont résistantes au Taxol® ou au Taxotère®. De telles tumeurs comprennent les tumeurs du colon qui ont une expression élevée du gène mdr 1 (gène de la multi-drug resistance). La multi-drug resistance est un terme habituel se rapportant à la résistance d'une tumeur à différents produits de structures et de mécanismes d'action différents. Les taxoïdes sont généralement connus pour être fortement reconnus par des tumeurs expérimentales telles que P388/DOX, une lignée cellulaire sélectionnée pour sa résistance à la doxorubicine (DOX) qui exprime mdr 1.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

EXEMPLE 1

Une suspension de 120 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de diacétoxy-4 α ,10 β benzoxyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,19 oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α et de 25 143 mg de chlorure de sodium dans un mélange de 2 cm³ de tétrahydrofurane anhydre et 10 cm³ d'acétonitrile anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon, est portée au reflux pendant 1 heure. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté, le résidu solide est

rincé avec 10 cm³ d'acétate d'éthyle, et le filtrat est concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 30°C. On obtient ainsi 90 mg d'une meringue ivoire que l'on purifie par chromatographie préparative sur couche mince de silice [plaques préparatives Merck, Kieselgel 60F254 ; 20 x 20 cm ; épaisseur 0,5 mm ; 5 dépôt en solution dans le dichlorométhane], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (5-95 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (25-75 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 30°C, on obtient 65 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 10 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de diacétoxy-4 α ,10 β benzoxyloxy-2 α éoxy-5 β ,20 hydroxy-1 β oxo-9 nor-19 taxadiène-7,11 yle-13 α sous forme de meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :
 - spectre de R.M.N. ¹H (600 MHz ; CDCl₃ ; à une température de 333°K, δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,15 (s, 3H : CH₃) ; 1,38 (s, 3H : CH₃) ; 1,42 (s, 15 9H : C(CH₃)₃) ; 1,72 (s, 3H : CH₃) ; 1,95 (s, 1H : OH) ; 2,00 et de 2,40 à 2,60 (respectivement dd et mt, J = 15 et 3, 1H chacun : CH₂ en 14) ; 2,23 (s, 3H : COCH₃) ; 2,27 (s, 3H : COCH₃) ; 2,52 (AB limite, J_{ab} = 17, 1H chacun : CH₂ en 6) ; 3,47 (d, J = 7,5 Hz, 1H : H en 3) ; 4,20 et 4,30 (2 d, J = 8, 1H chacun : CH₂ en 20) ; 4,25 (s large, 1H : OH en 2') ; 4,64 (mt, 1H : H en 2') ; 4,90 (s large, 1H : H en 5) ; 5,37 (d large, J = 10, 1H : H en 3') ; 5,58 (d, J = 7,5, 1H : H en 2) ; 5,67 (d, J = 10, 1H : CONH) ; 6,00 (dd, J = 6 et 3, 1H : H en 13) ; 6,21 (mt, 1H : H en 7) ; 6,35 (s, 1H : H en 10) ; 7,30 (t, J = 7,5, 1H : H en para de l'aromatique en 3') ; 7,38 (t, J = 7,5, 2H : H en méta de l'aromatique en 3') ; 7,47 (d, J = 7,5, 2H : H en ortho de l'aromatique en 3') ; 7,48 (t, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,60 (t, J = 7,5, 25 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 8,12 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).

Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de diacétoxy-4 α ,10 β benzoxyloxy-2 α éoxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,19 oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 147 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 30 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) de diacétoxy-4 α ,10 β

benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,19 oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α dans 10 cm³ d'une solution 0,1N d'éthanol chlorhydrique est maintenue sous agitation à une température voisine de 20°C pendant 5 heures sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est alors dilué avec 50 cm³ d'acétate d'éthyle, 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et 5 cm³ d'eau distillée. Après décantation, la phase organique est lavée avec 3 fois 15 cm³ d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie préparative sur couche mince de silice [4 plaques préparatives Merck, Kieselgel 60F254 ; épaisseur 0,5 mm ; dépôt en solution dans le dichlorométhane], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (5-95 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit principal par un mélange méthanol-dichlorométhane (25-75 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C, on obtient 120 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de diacétoxy-4 α ,10 β benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,19 oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

5 - spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; à une température de 333°K, δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,24 (s, 3H : CH₃) ; 1,37 (s, 3H : CH₃) ; 1,37 (s, 9H : C(CH₃)₃) ; 1,87 (s, 1H : OH en 1) ; de 2,00 à 2,25 (mt, 2H : CH₂ en 14) ; 2,03 (s, 3H : CH₃) ; de 2,10 à 2,40 et 2,85 (2 mt, 1H chacun : CH₂ en 6) ; 2,25 (s, 3H : COCH₃) ; 2,45 (s, 3H : COCH₃) ; 2,45 (t, J = 6,5, 1H : OH en 19) ; 3,37 (d, J = 6, 1H : OH en 2') ; 3,95 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 4,40 (AB limite, J = 9, 2H : CH₂ en 20) ; 4,65 (mt, 1H : H en 2') ; 4,75 et 4,90 (2 dd, J = 13 et 6,5, 1H chacun : CH₂ en 19) ; 4,97 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,27 (d large, J = 10, 1H : H en 3') ; 5,39 (d, J = 10, 1H : CONH) ; 5,48 (dd, J = 10 et 8, 1H : H en 7) ; 6,19 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; 6,65 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 6,66 (s, 1H : H en 10) ; de 7,30 à 7,45 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,52 (t, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,65 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 8,15 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).

10

15

20

25

30

A une solution de 280 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1 β ,10 β ,19 oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α dans 5 cm³ de pyridine anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon, à une 5 température voisine de 20°C, on ajoute successivement 15 mg de N,N'-diméthyl-amino-4-pyridine puis 0,07 cm³ d'anhydride acétique. Après 2 heures à une température voisine de 20°C, on ajoute 0,07 cm³ d'anhydride acétique. Deux heures plus tard on ajoute de nouveau 0,07 cm³ d'anhydride acétique. Après 2,5 heures à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est dilué avec 25 cm³ d'acétate 10 d'éthyle et 5 cm³ d'eau distillée. Après décantation, la phase organique est lavée avec 3 fois 5 cm³ d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 287 mg d'une meringue ivoire que l'on purifie par 15 chromatographie préparative sur couche mince de silice [4 plaques préparatives Merck, Kieselgel 60F254 ; épaisseur 0,5 mm ; dépôt en solution dans le dichlorométhane], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (5-95 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit principal par un mélange méthanol-dichlorométhane (25-75 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine 20 de 40°C, on obtient 147 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) de diacétoxy-4 α ,10 β benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,19 oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche. dont les caractéristiques sont les suivantes : 25 - spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz ; CDCl₃ ; à une température de 333°K, δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,07 (s, 9H : C(CH₃)₃) ; 1,20 (s, 3H : CH₃) ; 1,34 (s, 3H : CH₃) ; 1,67 (s, 3H : CH₃) ; 1,82 (s, 1H : OH en 1) ; 1,91 (mf, 3H : COCH₃) ; 2,02 et 2,06 (2 dd, J = 15 et 8,5, 1H chacun : CH₂ en 14) ; 2,24 et 2,82 (2 mt, 1H chacun : CH₂ en 6) ; 2,24 (s, 3H : COCH₃) ; 2,40 (t, J = 7, 1H : OH en 19) ; 3,84 (s, 3H : ArOCH₃) ; 3,85 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 4,30 et 4,37 (2 d, J = 8, 1H 30 chacun : CH₂ en 20) ; 4,58 (d, J = 5, 1H : H en 2') ; 4,71 et 4,83 (2 dd, J = 13 et 7,

1H chacun : CH₂ en 19) ; 4,90 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,45 (dd, J = 10,5 et 7, 1H : H en 7) ; 5,45 (mf, 1H : H en 3') ; 6,07 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; 6,40 (mf, 1H : H en 5') ; 6,54 (s, 1H : H en 10) ; 6,61 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 6,94 (d, J = 8, 2H : H aromatiques en ortho du OCH₃) ; de 7,30 à 7,45 (mt, 7H : H aromatiques en 5 3' et H aromatiques en méta du OCH₃) ; 7,51 (t, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 8,07 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).

A une suspension de 3,3 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 tétrahydroxy-1 β ,7 β ,10 β ,19 oxo-9 taxène-11 yle-13 α et de 1,5 g de tamis moléculaire activé 4 \AA dans 60 cm³ de dichlorométhane anhydre et 0,97 cm³ de pyridine anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de -35°C, on ajoute goutte à goutte 1,26 cm³ d'anhydride trifluorométhanesulfonique. Après une heure à une température voisine de 0°C, le mélange réactionnel est refroidi 10 à une température voisine de -10°C, dilué avec 20 cm³ d'eau distillée et filtré sur verre fritté garni de cérite. Après rinçage du verre fritté avec 20 cm³ de dichlorométhane, et décantation du filtrat, la phase organique est lavée avec 2 fois 15 25 cm³ d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 3,2 g d'une meringue jaune que l'on purifie par chromatographie à 20 pression atmosphérique sur silice (0,043-0,060 mm) contenu dans une colonne de 2,5 cm de diamètre et 30 cm de hauteur en éluant avec 1 litre de dichlorométhane puis 25 avec un mélange méthanol-dichlorométhane (1-99 en volumes) en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 1,35 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1 β ,10 β ,19 oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes : 20

25

30

- spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; à une température de 333°K, δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,08 (s, 9H : C(CH₃)₃) ; 1,23 (s, 6H : CH₃) ;

1,56 (s, 3H : CH₃) ; 1,78 (s, 1H : OH en 1) ; 1,93 (mf, 3H : COCH₃) ; de 1,85 à 2,15 et 2,76 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 6) ; de 1,85 à 2,15 et 2,20 (respectivement mt et dd, J = 16 et 9 Hz, 1H chacun : CH₂ en 14) ; 2,48 (t, J = 6 Hz, 1H : OH en 19) ; 3,82 (s, 3H : ArOCH₃) ; 3,90 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 3,96 (s large, 1H : OH en 10) ; 4,30 et 4,45 (2 d, J = 9, 1H chacun : CH₂ en 20) ; 4,58 (d, J = 5, 1H : H en 2') ; 4,75 et 4,86 (2 dd, J = 13 et 6, 1H chacun : CH₂ en 19) ; 4,91 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,30 (s large, 1H : H en 10) ; 5,40 (d, J = 11 et 8, 1H : H en 7) ; 5,45 (mf, 1H : H en 3') ; 6,15 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; 6,40 (mf, 1H : H en 5') ; 6,58 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 6,95 (d, J = 8, 2H : H aromatiques en ortho du OCH₃) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 7H : H aromatiques en 3' et H aromatiques en méta du OCH₃) ; 7,50 (t, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,66 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 8,06 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).

A une suspension de 4,4 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoxyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β oxo-9 tris-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)-7 β ,10 β ,19 taxène-11 yle-13 α et 4,88 g de zinc en poudre dans 40 cm³ d'acétate d'éthyle, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 20°C, on ajoute goutte à goutte 1,03 cm³ d'acide acétique. Après 2 heures à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est porté à une température voisine de 40°C, et sont ajoutés 4,88 g de zinc en poudre et 1,03 cm³ d'acide acétique. Après 1 heure à une température voisine de 40°C, le mélange réactionnel est refroidi jusqu'à une température voisine de 20°C, dilué avec 200 cm³ d'acétate d'éthyle et 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, filtré sur verre fritté garni de cérite. Après rinçage du verre fritté avec 75 cm³ d'acétate d'éthyle, et décantation du filtrat, la phase organique est lavée avec 4 fois 100 cm³ d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 3,3 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoxyloxy-2 α époxy-5 β ,20 tétrahydroxy-1 β ,7 β ,10 β ,19 oxo-9 taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz ; CDCl_3 ; à une température de 333°K ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,07 (s, 9H : $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,22 (s, 3H : CH_3) ; 1,24 (s, 3H : CH_3) ; 1,52 (s, 3H : CH_3) ; 1,67 (s, 1H : OH en 1) ; 1,85 (mf, 3H : COCH_3) ; de 1,85 à 2,10 et 2,68 (2 mt, 1H chacun : CH_2 6) ; de 1,85 à 2,10 et 2,14 (respectivement mt et dd, J = 16 et 9, 1H chacun : CH_2 en 14) ; 2,68 (d, J = 10, 1H : OH en 7) ; 3,21 (dd, J = 8 et 5, 1H : OH en 19) ; 3,80 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 3,83 (s, 3H : ArOCH_3) ; 4,02 (s large, 1H : OH en 10) ; 4,02 et 4,30 (2 d, J = 9, 1H chacun : CH_2 en 20) ; 4,28 (mt, 1H : H en 7) ; 4,57 (d, J = 5, 1H : H en 2') ; 4,71 et 4,80 (2 dd, respectivement J = 13 et 5 et J = 13 et 8, 1H chacun : CH_2 en 19) ; 4,94 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,20 (s large, 1H : H en 10) ; 5,42 (mf, 1H : H en 3') ; 5,80 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 6,14 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; 6,39 (mf, 1H : H en 5') ; 6,94 (d, J = 8, 2H : H aromatiques en ortho du OCH_3) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 7H : H aromatiques en 3' et H aromatiques en méta du OCH_3) ; 7,50 (t, J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5, 1H : OCOC_6H_5 H en para) ; 8,03 (d, J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en ortho).

A une solution de 10,86 g d'acétoxy-4 α benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β oxo-9 tris-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)-7 β ,10 β ,19 taxène-11 et 5,19 g d'acide (2R,4S,5R)-tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(2R,4S,5R) dans 150 cm³ d'acétate d'éthyle, 20 maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 20°C, on ajoute successivement 3,3 g de dicyclohexylcarbodiimide puis 0,366 g de N,N'-diméthylamino-4 pyridine. Après 16 heures, à une température voisine de 20°C, la suspension obtenue est filtrée sur verre fritté. Après rinçage du verre fritté avec 50 cm³ d'acétate d'éthyle, le filtrat est dilué avec 100 cm³ d'acétate d'éthyle, lavé par 25 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, puis par 4 fois 100 cm³ d'eau distillée, séché sur sulfate de magnésium, filtré sur verre fritté puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 15,7 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β oxo-9 tris-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)-7 β ,10 β ,19

taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz ; CDCl_3 ; à une température de 333°K, δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,06 (s, 9H : $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,27 (s, 3H : CH_3) ; 1,33 (s, 3H : CH_3) ; 1,68 (s, 3H : CH_3) ; 1,86 et 2,65 (2 mt, 1H chacun : CH_2 en 6) ; 1,92 (s, 3H : COCH_3) ; 2,07 et 2,26 (2 dd, J = 15,5 et 9, 1H chacun : CH_2 en 14) ; 3,84 (s, 3H : ArOCH_3) ; 3,94 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 4,17 et 4,34 (2 d, J = 9, 1H chacun : CH_2 en 20) ; 4,58 (d, J = 5, 1H : H en 2') ; 4,61 et 4,93 (2 d, J = 12, 1H chacun : $\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$) ; 4,75 et 4,81 (2 d, J = 12, 1H chacun : $\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$) ; 4,75 et 4,99 (2 d, J = 12, 1H chacun : $\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$) ; 4,92 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,43 (d, J = 5, 1H : H en 3') ; 5,43 (AB limite, J = 10,5, 2H : CH_2 en 19) ; 5,58 (dd, J = 10,5 et 7, 1H : H en 7) ; 6,13 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; 6,20 (s, 1H : H en 10) ; 6,38 (s, 1H : H en 5') ; 6,39 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 6,94 (d, J = 8, 2H : H aromatiques en ortho du OCH_3) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 7H : H aromatiques en 3' et H aromatiques en méta du OCH_3) ; 7,50 (t, J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en méta) ; 7,62 (t, J = 7,5, 1H : OCOC_6H_5 H en para) ; 8,04 (d, J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en ortho).

EXEMPLE 2

Une suspension de 187,3 mg de tert-butoxycarbonyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoxyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1 β ,10 β ,19 oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α , 20 mg de tamis moléculaire 4 \AA activé et de 171 mg de chlorure de sodium dans un mélange de 1,7 cm³ de tétrahydrofurane anhydre et 6,8 cm³ d'acétonitrile anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon, est portée au reflux pendant 1,5 heure. Après 25 refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté, le résidu solide est rincé avec 10 cm³ d'acétonitrile, et le filtrat est concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie préparative sur couche mince de silice [4 plaques préparatives Merck, Kieselgei 60F254 ; 20 x 20 cm ; épaisseur 0,5 mm ; 30 dépôt en solution dans le dichlorométhane], en éluant par un mélange méthanol-

dichlorométhane (3-97 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (15-85 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C, on obtient 55 mg de tert-butoxycarbonyl-3

5 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoxyloxy-
2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,10 β oxo-9 nor-19 taxadiène-7,11 yle-13 α sous forme
de meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :
- spectre de R.M.N. 1 H (400 MHz ; CDCl₃ ; δ en ppm ; constantes de couplage J en
Hz) : 1,13 (mf, 9H : C(CH₃)₃) ; 1,20 (s, 3H : CH₃) ; 1,31 (s, 3H : CH₃) ; 1,70 (s,
10 3H : CH₃) ; 1,73 (s, 3H : CH₃) ; 1,83 (s, 6H : CH₃ et COCH₃) ; 1,90 et 2,43 (2 dd,
respectivement J = 16 et 6 et J = 16 et 10, 1H chacun : CH₂ en 14) ; 1,95 (s, 1H : OH
en 1) ; 2,45 et 2,60 (2 d larges, J = 18, 1H chacun : CH₂ en 6) ; 3,40 (d large, J = 8,
1H : H en 3) ; 3,78 (mf, 1H : OH en 10) ; 4,10 et 4,26 (2 d, J = 8, 2H : CH₂ en 20) ;
4,56 (d, J = 6, 1H : H en 2') ; 4,88 (s large, 1H : H en 5) ; 5,19 (mf, 1H : H en 3') ;
15 5,19 (s, 1H : H en 10) ; 5,50 (d, J = 8, 1H : H en 2) ; 6,03 (dd, J = 10 et 6, 1H : H en
13) ; 6,27 (mt, 1H : H en 7) ; 7,35 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,48 (t, J = 7,5,
2H : OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,62 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 8,08 (d,
J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).

Le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-
20 (4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoxyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,10 β oxo-9 nor-19
taxadiène-7,11 yle-13 α traité par l'acide formique à 20°C fournit l'amino-3 hydroxy-2
phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 α -benzoxyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-
1 β ,10 β oxo-9 nor-19 taxadiène-7,11 yle-13 α qui réagit avec le dicarbonate de di-tert-
butyle en présence d'hydrogénocarbonate de sodium dans le dichlorométhane à 20°C
25 fournit le tert-butoxycarbonylaminoo-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S)
d'acétoxy-4 α -benzoxyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,10 β oxo-9 nor-19
taxadiène-7,11 yle-13 α .

Le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-
(4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoxyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1 β ,10 β ,19 oxo-9

trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 316 mg de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoxyloxy-2 α époxy-5 β ,20 tétrahydroxy-1 β ,7 β ,10 β ,19 oxo-9 taxène-11 yle-13 α et de 25 mg de tamis moléculaire activé 4 Å dans 3 cm³ de dichlorométhane anhydre et 0,12 cm³ de pyridine anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de -35°C, on ajoute goutte à goutte 0,155 cm³ d'anhydride trifluorométhanesulfonique. Après 50 minutes à une température voisine de 0°C, le mélange réactionnel est refroidi à une température voisine de -15°C, dilué avec 5 cm³ d'eau distillée, 3 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium et 10 cm³ de dichlorométhane. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec 5 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec 5 cm³ d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 373,6 mg d'un produit brut que l'on purifie par chromatographie préparative sur couche mince de silice [10 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254 ; 20 x 20 cm ; épaisseur 1 mm ; dépôt en solution dans le dichlorométhane], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (5-95 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (15-85 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C, on obtient 187,3 mg de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoxyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1 β ,10 β ,19 oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α sous forme de meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz ; CDCl₃ ; à une température de 333°K ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,23 (s, 9H : C(CH₃)₃) ; 1,29 (s, 6H : CH₃) ; 1,75 (s, 1H : OH en 1) ; 1,79 (s, 3H : CH₃) ; 1,85 (s, 3H : CH₃) ; 2,01 (s, 3H : COCH₃) ; 2,03 (s, 3H : CH₃) ; 2,12 et 2,23 (2 dd, J = 16 et 9, 1 H chacun: CH₂ en

14) ; 2,13 et 2,81 (2 mts. 1H chacun : CH₂ en 6) ; 2,39 (t, J = 7, 1H : OH en 19) ; 3,91 (s large, 1H : OH en 10) ; 4,03 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 4,37 (AB limite, J = 9, 2H : CH₂ en 20) ; 4,47 (d, J = 7, 1H : H en 2') ; 4,78 et 4,89 (2 dd, J = 12 et 7, 1H chacun : CH₂ en 19) ; 4,94 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,17 (d, J = 7, 1H : H en 3') ; 5,43 (s large, 1H : H en 10) ; 5,50 (dd, J = 11 et 8, 1H : H en 7) ; 6,30 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; 6,58 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 7,38 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,50 (t, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en métâ) ; 7,63 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 8,07 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).

5 Le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 α benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 tétrahydroxy-1 β ,7 β ,10 β ,19 oxo-9 taxène-11 yle-13 α peut être préparé de la manière suivante :

10 A une suspension de 500 mg de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 α benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β oxo-9 tris-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)-7 β ,10 β ,19 taxène-11 yle-15 13 α et 585 mg de zinc en poudre dans 1,5 cm³ d'acétate d'éthyle, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 20°C, on ajoute goutte à goutte 0,117 cm³ d'acide acétique. Après 20 minutes à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est dilué avec 15 cm³ d'acétate d'éthyle, 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et 5 cm³ d'eau distillée, filtré sur 20 verre fritté garni de cérite. Après rinçage du verre fritté avec 5 cm³ d'acétate d'éthyle, et décantation du filtrat, la phase aqueuse est extraite avec 5 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec 5 cm³ d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 316 mg de tert-25 butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 α benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 tétrahydroxy-1 β ,7 β ,10 β ,19 oxo-9 taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :
 - spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz ; CDCl₃ ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,10 (mf, 9H : C(CH₃)₃) ; 1,24 (s, 3H : CH₃) ; 1,27 (s, 3H : CH₃) ; 1,67 (mf, 1H : OH en 1) ; 1,77 (s, 3H : CH₃) ; 1,82 (s, 3H : CH₃) ; 1,88 (s, 3H : CH₃) ; 2,01 (s, 3H : COCH₃) ; 2,05 et 2,70 (2 mt, 1H chacun : CH₂ en 6) ; 2,12 (AB limite, J = 30

15 et 9, 2H : CH₂ en 14) ; 3,20 (mf, 1H : OH) ; 3,96 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 4,07 et 4,32 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH₂ en 20) ; 4,07 (mf, 1H : OH) ; 4,39 (mt, 1H : H en 7) ; 4,46 (d, J = 7, 1H : H en 2') ; 4,74 et 4,81 (respectivement d large et dd, J = 11 et J = 11 et 4, 1H chacun : CH₂ en 19) ; 4,98 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,08 (mf, 1H : H en 3') ; 5,28 (s, 1H : H en 10) ; 5,82 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 6,27 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; 7,35 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,50 (t, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 8,04 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).

5 Le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-
10 (4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoxyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β o xo-9 tri-((trichloro-
2,2,2 éthoxy)carbonyloxy)-7 β ,10 β ,19 taxène-11 yle-13 α peut être préparé de la
manière suivante :

A une solution de 10,9 g d'acétoxy-4 α benzoxyloxy-2 α époxy-5 β ,20
15 hydroxy-1 β o xo-9 tris-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)-7 β ,10 β ,19 taxène-11 et
4,19 g d'acide tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylique-
5-(4S,5R) dans 50 cm³ de toluène anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon, à
une température voisine de 20°C, on ajoute successivement 3,31 g de
dicyclohexylcarbodiimide puis 0,370 g de N,N'-diméthylamino-4 pyridine. Après 20
heures, à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel brut est purifié
20 directement par dépôt sur une colonne de chromatographie à pression atmosphérique
contenant 400 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 5 cm de
diamètre, en éluant avec un mélange méthanol-dichlorométhane (0,5-99,5 puis 1-99
en volumes) en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions ne contenant que le
produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à
25 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 11,0 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2
phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoxyloxy-2 α époxy-
5 β ,20 hydroxy-1 β o xo-9 tris-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)-7 β ,10 β ,19 taxène-
11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les
suivantes :

- spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz ; CDCl_3 ; à une température de 333°K ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,22 (mf, 9H : $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,31 (s, 3H : CH_3) ; 1,37 (s, 3H : CH_3) ; 1,77 (s, 3H : CH_3) ; 1,85 (s, 3H : CH_3) ; 1,85 et 2,69 (2 mt, 1H chacun : CH_2 en 6) ; 2,01 (s, 3H : CH_3) ; 2,09 (s, 3H : COCH_3) ; 2,14 et 5 2,25 (2 dd, J = 15 et 9, 1H chacun : CH_2 en 14) ; 4,03 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 4,20 et 4,37 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH_2 en 20) ; 4,49 (d, J = 7, 1H : H en 2') ; 4,64 et 4,94 (2 d, J = 12, 1H chacun : $\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$) ; 4,78 et 4,82 (2 d, J = 12, 1H chacun : $\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$) ; 4,78 et 4,97 (2 d, J = 12, 1H chacun : $\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$) ; 4,96 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,16 (d, J = 7, 1H : H en 3') ; 5,44 et 5,49 (2 d, 10 J = 10, 2H : CH_2 en 19) ; 5,66 (dd, J = 11 et 8, 1H : H en 7) ; 6,29 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; 6,29 (s, 1H : H en 10) ; 6,44 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; de 7,30 à 7,45 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,50 (t, J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en méta) ; 7,63 (t, 20 J = 7,5, 1H : OCOC_6H_5 H en para) ; 8,07 (d, J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en ortho).

Les nouveaux produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) manifestent une activité inhibitrice significative de la prolifération cellulaire anormale et possèdent des propriétés thérapeutiques permettant le traitement de malades ayant des conditions pathologiques associées à une prolifération cellulaire anormale. Les conditions pathologiques incluent la prolifération cellulaire anormale de cellules malignes ou non malignes de divers tissus et/ou 15 organes, comprenant, de manière non limitative, les tissus musculaires, osseux ou conjonctifs, la peau, le cerveau, les poumons, les organes sexuels, les systèmes lymphatiques ou rénaux, les cellules mammaires ou sanguines, le foie, l'appareil digestif, le pancréas et les glandes thyroïdes ou adrénales. Ces conditions pathologiques peuvent inclure également le psoriasis, les tumeurs solides, les cancers 20 de l'ovaire, du sein, du cerveau, de la prostate, du colon, de l'estomac, du rein ou des testicules, le sarcome de Kaposi, le cholangiocarcinome, le choriocarcinome, le neuroblastome, la tumeur de Wilms, la maladie de Hodgkin, les mélanomes, les myélomes multiples, les leucémies lymphocytaires chroniques, les lymphomes 25 granulocytaires aigus ou chroniques. Les nouveaux produits selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement du cancer de l'ovaire. Les produits selon 30

l'invention peuvent être utilisés pour prévenir ou retarder l'apparition ou la réapparition des conditions pathologiques ou pour traiter ces conditions pathologiques.

5 Les produits selon l'invention peuvent être administrés à un malade selon différentes formes adaptées à la voie d'administration choisie qui, de préférence, est la voie parentérale. L'administration par voie parentérale comprend les administrations intraveineuse, intrapéritonéale, intramusculaire ou sous-cutanée. Plus particulièrement préférée est l'administration intrapéritonéale ou intraveineuse.

10 La présente invention comprend également les compositions pharmaceutiques qui contiennent au moins un produit de formule générale (I) en une quantité suffisante adaptée à l'emploi en thérapeutique humaine ou vétérinaire. Les compositions peuvent être préparées selon les méthodes habituelles en utilisant un ou plusieurs adjuvants, supports ou excipients pharmaceutiquement acceptables. Les supports convenables incluent les diluants, les milieux aqueux stériles et divers solvants non toxiques. De préférence les compositions se présentent sous forme de solutions ou de suspensions aqueuses, de solutions injectables qui peuvent contenir des agents émulsifiants, des colorants, des préservatifs ou des stabilisants. Cependant, les compositions peuvent aussi se présenter sous forme de comprimés, de pilules, de poudres ou de granulés administrables par voie orale.

15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 9170 9175 9180 9185 9190 9195 9200 9205 9210 9215 9220 9225 9230 9235 9240 9245 9250 9255 9260 9265 9270 9275 9280 9285 9290 9295 9300 9305 9310 9315 9320 9325 9330 9335 9340 9345 9350 9355 9360 9365 9370 9375 9380 9385 9390 9395 9400 9405 9410 9415 9420 9425 9430 9435 9440 9445 9450 9455 9460 9465 9470 9475 9480 9485 9490 9495 9500 9505 9510 9515 9520 9525 9530 9535 9540 9545 9550 9555 9560 9565 9570 9575 9580 9585 9590 9595 9600 9605 9610 9615 9620 9625 9630 9635 9640 9645 9650 9655 9660 9665 9670 9675 9680 9685 9690 9695 9700 9705 9710 9715 9720 9725 9730 9735 9740 9745 9750 9755 9760 9765 9770 9775 9780 9785 9790 9795 9800 9805 9810 9815 9820 9825 9830 9835 9840 9845 9850 9855 9860 9865 9870 9875 9880 9885 9890 9895 9900 9905 9910 9915 9920 9925 9930 9935 9940 9945 9950 9955 9960 9965 9970 9975 9980 9985 9990 9995 9999

quantité suffisante de chlorure de sodium ou de glucose. La stérilisation peut être réalisée par chauffage ou par tout autre moyen qui n'altère pas la composition.

Il est bien entendu que tous les produits entrant dans les compositions selon l'invention doivent être purs et non toxiques pour les quantités utilisées.

5 Les compositions peuvent contenir au moins 0,01 % de produit thérapeutiquement actif. La quantité de produit actif dans une composition est telle qu'une posologie convenable puisse être prescrite. De préférence, les compositions sont préparées de telle façon qu'une dose unitaire contienne de 0,01 à 1000 mg environ de produit actif pour l'administration par voie parentérale.

10 Le traitement thérapeutique peut être effectué concurremment avec d'autres traitements thérapeutiques incluant des médicaments antinéoplasiques, des anticorps monoclonaux, des thérapies immunologiques ou des radiothérapies ou des modificateurs des réponses biologiques. Les modificateurs des réponses incluent, de manière non limitative, les lymphokines et les cytokines telles que les interleukines, les

15 interférons (α , β ou δ) et le TNF. D'autres agents chimiothérapeutiques utiles dans le traitement des désordres dus à la prolifération anormale des cellules incluent, de manière non limitative, les agents alkylants tels que les moutardes à l'azote comme la mechlorethane, le cyclophosphamide, le melphalan et le chlorambucil, des sulfonates d'alkyle comme le busulfan, les nitrosourées comme la carmustine, la lomustine, la

20 sémustine et la streptozocine, les triazènes comme la dacarbazine, les antimétabolites comme les analogues de l'acide folique tel que le méthotrexate, les analogues de pyrimidine comme le fluorouracil et la cytarabine, des analogues de purines comme la mercaptopurine et la thioguanine, des produits naturels tels que les alcaloïdes de vinca comme la vinblastine, la vincristine et la vendésine, des épipodophyllotoxines comme

25 l'étoposide et le teniposide, des antibiotiques comme la dactinomycine, la daunorubicine, la doxorubicine, la bléomycine, la plicamycine et la mitomycine, des enzymes comme la L-asparaginase, des agents divers comme les complexes de coordination du platine tel que le cisplatine, les urées substituées telles que l'hydroxyurée, les dérivés de méthylhydrazine comme la procarbazine, les

30 suppresseurs adrénocorticoïdes comme le mitotane et l'aminoglutéthymide, les hormones et les antagonistes comme les adrénocorticotéroïdes comme la prednisone,

les progestines comme le caproate d'hydroxyprogesterone, l'acétate de méthoxyprogesterone et l'acétate de megestrol, les oestrogènes comme le diéthylstilbestrol et l'éthynodiol, les antioestrogènes comme le tamoxifène, les androgènes comme le propionate de testostérone et la fluoxymesterone.

5 Les doses utilisées pour la testostérone et la fluoxymesterone.

Les doses utilisées pour mettre en oeuvre les méthodes selon l'invention sont celles qui permettent un traitement prophylactique ou un maximum de réponse thérapeutique. Les doses varient selon la forme d'administration, le produit particulier sélectionné et les caractéristiques propres du sujet à traiter. En général, les doses sont celles qui sont thérapeutiquement efficaces pour le traitement des maladies.

10 thérapeutiquement efficaces pour le traitement des désordres dus à une prolifération cellulaire anormale. Les produits selon l'invention peuvent être administrés aussi souvent que nécessaire pour obtenir l'effet désiré.

Certains malades peuvent répondre rapidement à des doses relativement fortes ou faibles puis avoir besoin de doses d'entretien faibles.

15 faibles doses seront utilisées au début du traitement et, si nécessaire, des doses de plus en plus fortes seront administrées jusqu'à l'obtention d'un effet anti-convulsif.

malades il peut être nécessaire d'administrer des doses d'entretien 1 à 8 fois par jour, de préférence 1 à 4 fois, selon les besoins physiologiques.

de préférence 1 à 4 fois, selon les besoins physiologiques du malade considéré. Il est aussi possible que pour certains malades il soit nécessaire de n'utiliser qu'une à deux administrations journalières.

20 Chez l'homme, les doses sont généralement comprises entre 0,01 et 200 mg/kg. Par voie intrapéritonéale, les doses seront en général comprises entre 5 et 100 mg.

Par voie intraperitoneale, les doses seront en général comprises entre 0,1 et 100 mg/kg et, de préférence entre 0,5 et 50 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 10 mg/kg. Par voie intraveineuse, les doses sont généralement comprises entre 0,1 et 50 mg/kg et, de préférence entre 0,5 et 50 mg/kg.

re 0,1 et 50 mg/kg et, de préférence entre 0,1 et 5 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 2 mg/kg. Il est entendu que, pour choisir le dosage, la propriété de l'agent doit être prise en compte.

proprié, devront être pris en compte la voie d'administration, le poids du malade, état de santé général, son âge et tous les facteurs qui peuvent modifier

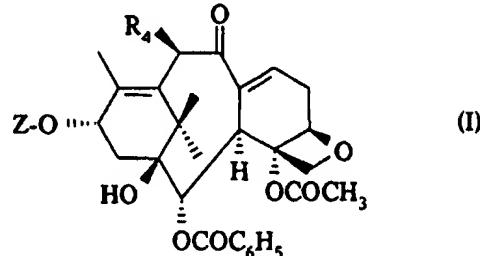
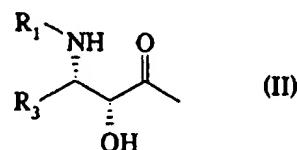
l'efficacité du traitement.

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

30 EXEMPLE

On dissout 40 mg du produit obtenu à l'exempl^o 1 dans 1 cm³ d'Emulphor EL 620 et 1 cm³ d'éthanol puis la solution est diluée par addition de 18 cm³ de sérum physiologique.

5 La composition est administrée par perfusion pendant 1 heure par introduction dans du soluté physiologique.

REVENDICATIONS**1 - Nouveaux taxoïdes de formule générale :****dans laquelle**5 **Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :****dans laquelle :**

10 **R₁ représente un radical benzoyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle, thénoyle ou furoyle ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente :**

- un radical alcoyle contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle 15 contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, 20 pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle

contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone), cyano, carboxy ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

5 - un radical phényle ou α - ou β -naphthyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical hétérocyclique aromatique à 5 chainons choisi de préférence parmi les radicaux

10 furyle et thiényle,

- ou un radical hétérocyclique saturé contenant 4 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

15 R_3 représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle ou α - ou β -naphthyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles,

20 alcényles, alcynyles, aryles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonyl-amino, amino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, ou un hétérocycle aromatique ayant 5 chainons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents,

25 choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, aryles, amino, alcoylamino, dialcoylamino, alcoxycarbonylamino, acyle, arylcarbonyle, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle ou alcoxycarbonyle, étant entendu que, dans les substituants des radicaux phényle, α - ou β -naphthyle et hétérocycliques aromatiques, les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres

30 radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone et que les radicaux alcényles et alcynyles

contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles.

R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy ou un radical alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcényloxy 5 contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcynyoxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, cycloalcoyoxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, alcanoxyloxy dont la partie alcanoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcénoyoxy dont la partie alcénvoie contient 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite 10 ou ramifiée, alcynoyoxy dont la partie alcynoyle contient 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, cycloalcanoxyloxy contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcoxyacétyle dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcoylthioacétyle dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcoyloxycarbonyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 6 15 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical carboxy, alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cyano, carbamoyle, N-alcoylcarbamoyle ou N,N-dialcoylcarbamoyle dont chaque 20 partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou forme avec l'atome d'azote auquel elle est liée un radical hétérocyclique saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle ou un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle 25 contient 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R₄ représente un radical carbamoyloxy, alcoylcarbamoyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou dialcoylcarbamoyloxy dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou un radical benzoyloxy ou hétérocyclcarbonyloxy dans lequel la partie hétérocyclique représente un hétérocycle aromatique 5 ou 6 chaînons contenant un ou plusieurs 30 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote.

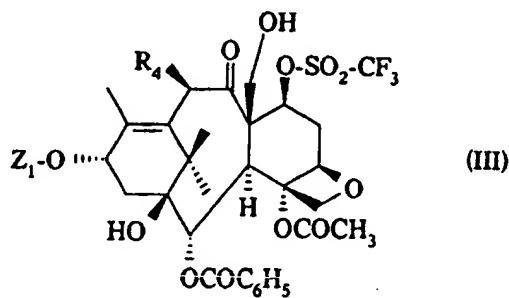
2 - Nouveaux taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R₁ représente un radical benzoyle ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente un radical tert-butyle et R₃ représente un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore) et les radicaux alcoyles (méthyle), alcoxy (méthoxy), dialcoylamino (diméthylamino), acylamino (acétylamino), alcoxycarbonylamino (tert-butoxycarbonylamino) ou trifluorométhyle

5 ou un radical furyle-2 ou -3, thiényle-2 ou -3 ou thiazolyle-2, -4 ou -5 et R₄ représente un radical hydroxy ou un radical alcoyoxy droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone ou alcanoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone.

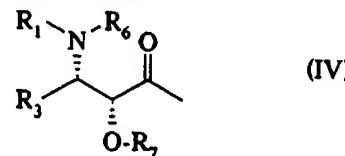
10 15 20 25 30

3 - Nouveaux taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R₁ représente un radical benzoyle ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente un radical tert-butyle et R₃ représente un radical isobutyle, isobutényle, butényle, cyclohexyle, phényle, furyle-2, furyle-3, thiényle-2, thiényle-3, thiazolyle-2, thiazolyle-4 ou thiazolyle-5, R₄ représente un radical hydroxy, méthoxy ou acétoxy.

4 - Procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 20 25 30 caractérisé en ce que l'on chauffe en présence d'un agent d'activation tel qu'un halogénure de métal alcalin ou un azoture de métal alcalin ou un sel d'ammonium ou de silice un produit de formule générale :

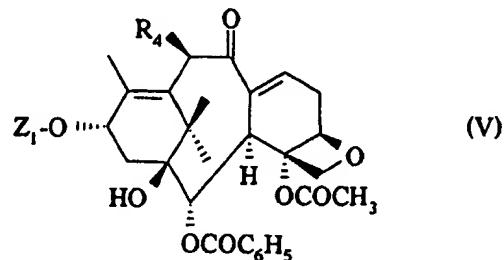


dans laquelle R_4 est défini comme précédemment et Z_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



dans laquelle, ou bien, R_6 représente un atome d'hydrogène et R_7 représente un atome

5 d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy, ou bien, R_6 et R_7 forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, pour obtenir un produit de formule générale :



dans laquelle Z_1 et R_4 sont définis comme précédemment, suivi éventuellement du

10 remplacement des groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène.

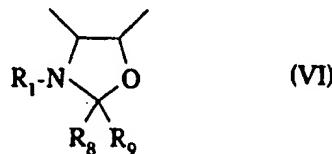
5 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'on effectue la réaction d'élimination dans un solvant organique choisi parmi les éthers et les nitriles pris seuls ou en mélange à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

15 6 - Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que l'on remplace les groupements protecteurs R_7 et/ou R_6 et R_7 par des atomes d'hydrogène en opérant, selon leur nature, de la manière suivante :

20 1) lorsque R_6 représente un atome d'hydrogène et R_7 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, on remplace les groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène au moyen d'un acide minéral ou organique utilisé seul ou en mélange en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés, les

hydrocarbures aromatiques ou les nitriles à une température comprise entre -10 et 60°C, ou au moyen d'une source d'ions fluorures ou par hydrogénéation catalytique

2) lorsque R₆ et R₇ forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons et plus particulièrement un cycle oxazolidine de formule générale :



5

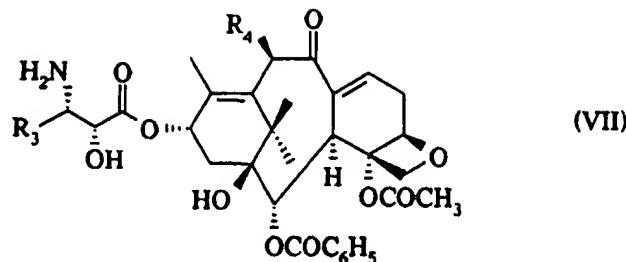
dans laquelle R₁ est défini comme précédemment, R₈ et R₉, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aralcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et la partie aryle représente un radical phényle éventuellement substitué par

10 un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aryle représentant un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R₈ représente un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle tel que

15 trichlorométhyle et R₉ représente un atome d'hydrogène, ou bien R₈ et R₉ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant 4 à 7 chaînons, on remplace le groupement protecteur formé par R₆ et R₇ par des atomes d'hydrogène en opérant, selon les significations de R₁, R₈ et R₉, de la manière suivante :

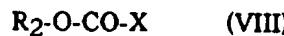
20 a) lorsque R₁ représente un radical tert-butoxycarbonyle, R₈ et R₉, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle ou un radical aralcoyle ou aryle, ou bien R₈ représente un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle, et R₉ représente un atome d'hydrogène, ou bien R₈ et R₉ forment ensemble un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, on traite l'ester de formule

25 générale (V) par un acide minéral ou organique éventuellement dans un solvant organique tel qu'un alcool pour obtenir un produit de formule générale :



dans laquelle R_3 et R_4 sont définis comme précédemment, que l'on acyle au moyen de chlorure de benzoyle dans lequel le noyau phényle est éventuellement substitué, de chlorure de thénoyle, de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale :

5



dans laquelle R_2 est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène ou un reste $-O-R_2$ ou $-O-CO-O-R_2$, pour obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II).

b) lorsque R_1 représente un radical benzoyle éventuellement substitué,
 10 thénoyle ou furoyle ou un radical R_2O-CO- dans lequel R_2 est défini comme précédemment, R_8 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone et R_9 représente un atome d'hydrogène, on remplace le groupement protecteur formé par R_6 et R_7 par des atomes d'hydrogène
 15 en opérant en présence d'un acide minéral ou organique utilisé seul ou en mélange en quantité stoechiométrique ou catalytique, en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre -10 et 60°C.

20 7 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 pour lequel Z représente un radical de formule générale (II) en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables et éventuellement un ou plusieurs composés compatibles et pharmacologiquement actifs.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No
PCT/FR 96/02030

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D305/14 A61K31/335

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 600 517 (BRISTOL-MYERS) 8 June 1994 see claims ---	1,7
A	FR,A,2 698 871 (RHONE-POULENC) 10 June 1994 see the whole document -----	1,4-7

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- '&' document member of the same patent family

1 Date of the actual completion of the international search 7 February 1997	Date of mailing of the international search report 13.02.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Appl. No.
PCT/FR 96/02030

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-600517	08-06-94	US-A- 5380751	10-01-95	
		AU-B- 668777	16-05-96	
		AU-A- 5212193	16-06-94	
		CA-A- 2109861	05-06-94	
		CN-A- 1094041	26-10-94	
		CZ-A- 9302603	13-07-94	
		FI-A- 935381	05-06-94	
		HU-A- 65640	28-07-94	
		JP-A- 6211823	02-08-94	
		NO-A- 934277	06-06-94	
		NZ-A- 250343	26-11-96	
		PL-A- 301305	13-06-94	
		ZA-A- 9308436	11-05-95	
<hr/>				
FR-A-2698871	10-06-94	AU-A- 5653194	04-07-94	
		BG-A- 99713	29-02-96	
		CA-A- 2150944	23-06-94	
		CN-A- 1094720	09-11-94	
		CZ-A- 9501455	18-10-95	
		EP-A- 0673372	27-09-95	
		FI-A- 952825	08-06-95	
		WO-A- 9413654	23-06-94	
		HU-A- 73134	28-06-96	
		JP-T- 8504425	14-05-96	
		NO-A- 952264	08-06-95	
		NZ-A- 258592	20-12-96	
		PL-A- 309293	02-10-95	
		SK-A- 75295	08-11-95	
		US-A- 5571917	05-11-96	
		US-A- 5576450	19-11-96	
		US-A- 5532388	02-07-96	
		US-A- 5580997	03-12-96	
		US-A- 5580998	03-12-96	
		US-A- 5550261	27-08-96	
		US-A- 5587493	24-12-96	
<hr/>				

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dén. Internationale No
PCT/FR 96/02030

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D305/14 A61K31/335

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications vues
A	EP,A,0 600 517 (BRISTOL-MYERS) 8 Juin 1994 voir revendications ---	1,7
A	FR,A,2 698 871 (RHONE-POULENC) 10 Juin 1994 voir le document en entier -----	1,4-7

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *'A' document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *'E' document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *'L' document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *'O' document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *'P' document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *'T' document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *'X' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *'Y' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *'Z' document qui fait partie de la même famille de brevets

1

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

7 Février 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

13.02.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Té. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Francois, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No
PCT/FR 96/02030

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-600517	08-06-94	US-A- 5380751 AU-B- 668777 AU-A- 5212193 CA-A- 2109861 CN-A- 1094041 CZ-A- 9302603 FI-A- 935381 HU-A- 65640 JP-A- 6211823 NO-A- 934277 NZ-A- 250343 PL-A- 301305 ZA-A- 9308436	10-01-95 16-05-96 16-06-94 05-06-94 26-10-94 13-07-94 05-06-94 28-07-94 02-08-94 06-06-94 26-11-96 13-06-94 11-05-95
FR-A-2698871	10-06-94	AU-A- 5653194 BG-A- 99713 CA-A- 2150944 CN-A- 1094720 CZ-A- 9501455 EP-A- 0673372 FI-A- 952825 WO-A- 9413654 HU-A- 73134 JP-T- 8504425 NO-A- 952264 NZ-A- 258592 PL-A- 309293 SK-A- 75295 US-A- 5571917 US-A- 5576450 US-A- 5532388 US-A- 5580997 US-A- 5580998 US-A- 5550261 US-A- 5587493	04-07-94 29-02-96 23-06-94 09-11-94 18-10-95 27-09-95 08-06-95 23-06-94 28-06-96 14-05-96 08-06-95 20-12-96 02-10-95 08-11-95 05-11-96 19-11-96 02-07-96 03-12-96 03-12-96 27-08-96 24-12-96